

THESIS

- München - 1963

Über die Methodik der Beurteilung
des Therapieerfolgs
bei der Lymphogranulomatose

von

HERBERT UHL

München 1963

AUS INSTITUT UND POLIKLINIK
FÜR PHYSIKALISCHE THERAPIE UND RÖNTGENOLOGIE DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN
RIEDERINSTITUT

Direktor: Professor Dr. H. v. Braunbehrens

Über die Methodik der Beurteilung
des Therapieerfolgs bei der Lymphogranulomatose.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Herbert Uhl
aus Augsburg

München 1963

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:

Priv. Doz. Dr. med. F.E. Stieve

Korreferent:

Professor Dr. med. H. v. Braunbehrens

Dekan:

Professor Dr. med. A. Herrmann

Tag der mündlichen Prüfung: 8.1.1963

I N H A L T

	Seite
Einleitung	4
I. Die Beurteilung des Therapieerfolgs bei der Lg. anhand der Überlebenszeit	5
1. Angaben aus der Literatur	5
a) Summarische Arbeiten	5
b) Arbeiten mit näheren Analysen	8
2. Schwierigkeiten und Mängel bei der Beurteilung des Therapieerfolgs anhand der Überlebenszeit	15
II. Die Beurteilung des Therapieerfolgs anhand von Rezidiven und Intervallen	19
1. Angaben aus der Literatur	20
2. Methode der vorliegenden Arbeit	22
3. Ergebnisse der vorliegenden Arbeit	24
a) Beschreibung des Krankenguts	24
b) Art der Auswertung	24
c) Ergebnisse mit Stellungnahme	25
Einfluss der Therapie auf die Länge der Intervalle	28
Einfluss der primären Verlaufsart	35
Verkürzung der Intervalle im Lauf der Lg.	36
Einfluss von Alter und Geschlecht	38
Jahreszeitlicher Wechsel der Rezidivhäufigkeit	40
Zusammenfassung	43
Bibliographie	45
Lebenslauf	50



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung

Ein grosser Teil der umfangreichen Literatur über die Lymphogranulomatose befasst sich mit der Erfolgsbeurteilung der Therapie. In Arbeiten dieser Art wird in der Regel versucht, einen Zusammenhang zwischen angewandter Therapie und Überlebenszeit aufzudecken. Der Behandlungserfolg wird dabei verschieden ausgedrückt, z.T. durch die Angabe einer durchschnittlichen Überlebenszeit, z.T. durch das prozentuale Verhältnis des Gesamtkrankenguts zu den Patienten, die nach drei, fünf oder zehn Jahren noch am Leben waren. Eine weniger geübte Methode, mit der der Wert der Behandlung überprüft wird, ist die Darstellung des Therapieeinflusses auf Blutbild, Serumelektrophorese usw.

Die vorliegende Arbeit hat sich zur Aufgabe gestellt, die bisher gebräuchlichen Methoden der Beurteilung des Therapieerfolgs eingehend zu untersuchen und als neuen Weg die Betrachtung der Intervalle als Kriterium für den Behandlungswert zur Diskussion zu stellen.

I. Die Beurteilung des Therapieerfolgs anhand der Überlebenszeit.

1. Angaben aus der Literatur.

Im folgenden werden die verschiedenen Methoden einer kritischen Betrachtung unterzogen, mit denen in der Literatur der Behandlungserfolg anhand der Überlebenszeit überprüft wird. Als erstes sind Arbeiten zu nennen, deren Autoren ihrer Bewertung der Therapie rein summarische Angaben zugrunde legen (1a). Im nächsten Abschnitt wird erläutert, wie andere Autoren die Therapieform näher analysieren und in Beziehung zum Erfolg setzen (1b).

a) Summarische Arbeiten.

Eine Reihe von Arbeiten enthält als Grundlage für die Erfolgsbeurteilung der Therapie sehr summarische Feststellungen, die in keiner Weise weiter differenziert sind, sondern als Charakteristikum nur die Überlebenszeit annehmen. Sowohl bei der Beschreibung der Behandlungsart wie auch in der Darstellung der Ergebnisse begnügen sich die Autoren mit ganz allgemein gehaltenen Angaben. Im folgenden haben wir die Resultate aus einer Reihe von Veröffentlichungen nach der in der Literatur üblichen Art zusammengestellt:

Autor		Behandlung	Überlebenszeit	Fallzahl
			von 5 Jahren (%)	
+ Desjardins, Ford		Ohne rechte	9,8 %	73
1915 - 1920		Behandlung		
Krumbhaar	1939	Bestrahlung	15 %	
Shimkin und	1955	Bestrahlung	17 %	230
Mitarbeiter				
+ Holfelder, Hummel		Bestrahlung	17,7 %	45
1920 - 1927				
Haubrich	1952	Bestrahlung	19 %	83
Diamond	1958	MeV. KV. Lost	19,5 %	713
+ Hintze	1935	Bestrahlung	20 %	53
Merner, Stenstrom	1947	1000-2000 r/t	21 %	170
Regat	1928 - 1949	Bestrahlung	21,2 %	140
+ Evans, Leukutia	1934	Bestrahlung	22 %	46
Hall, Olson	1957	Bestrahlung	24 %	66
+ Medinger, Craver	1942	Bestrahlung	24 %	94
Nice, Stenstrom	1954	Bestrahlung	25 %	208
Boden	1951	Bestrahlung	26 %	112
Videboek	1950	Bestrahlung	28 %	172
Warwick, Sellers	1959	Bestr., auch kombiniert	29,7 %	960
+ Gilbert, Babaiantz		Bestrahlung	34,2 %	38
1920 - 1932				
Peters	1950	Dosen über 2000 r/t auch prophylakt. Bestrahlung	51 %	113

+ = Überlebenszeit vom Krankheitsbeginn an gerechnet.

Im Anschluss an dieses Beispiel sollen die möglichen Gründe aufgezeigt werden, die den Vergleich dieser Zahlen miteinander und evtl. mit den eigenen Ergebnissen bedenklich erscheinen lassen.

Als erster Grund ist die verschiedene Zusammensetzung des jeweiligen Krankenguts hinsichtlich der Krankheitsausbreitung bei Behandlungsbeginn zu nennen. Nach P e t e r s (Toronto General Hospital, 1950) ist die Ausdehnung der Lg. zur Zeit der ersten Behandlung von ausschlaggebender Bedeutung für den Erfolg der Therapie. Die Stadieneinteilung nach Peters, die in der vorliegenden Arbeit verwendet wird, lautet folgendermassen:

Stadium I: Eine Lymphknotengruppe befallen.

Stadium II: Zwei oder mehr benachbarte Lymphregionen befallen, entweder in der oberen oder unteren Körperhälfte.

Stadium III: Lg.-Prozesse sowohl in der oberen als auch in der unteren Körperhälfte; Generalisation.

Die einzelnen Ausbreitungsstadien sind aber nicht in jedem Patientengut gleich häufig vertreten. So beträgt der prozentuale Anteil der Patienten mit einem örtlich begrenzten Lg.-Herd bei der ersten Klinikaufnahme (Stadium I) bei G i l b e r t 6%, bei L o e w 4 P e t e r s berichtet von 31% und in unserem eigenen Material gehörten knapp 20% aller Kranken diesem Stadium an. Es ist einleuchtend, dass ein Krankengut mit einer grossen Zahl an lokalisierter Lg. bessere Therapieerfolge und damit bessere Durchschnittsüberlebenszahlen ergibt als ein anderes, in dem die Frühfälle dünn gesät sind und die fortgeschrittenen Fälle überwiegen.

Ein zweiter Umstand, der die Brauchbarkeit solcher Arbeiten zu Vergleichszwecken einschränkt, ist die Art, wie die Behandlung durchgeführt wird. Schon die nur summarische Angabe einer bestimmten Therapieart mit Dosisgrösse ist problematisch (siehe weiter unten), wenig sinnvoll ist es aber, wenn, wie früher öfters geschehen, lediglich Bestrahlung als Behandlung angegeben wird. Ein solcher Hinweis auf die Therapie kann keine Grundlage zu irgendwelchen Vergleichen abgeben. Zu diesen beiden Punkten kommt noch hinzu, dass die primäre Verlaufsart der Lg. nicht in jedem Beobachtungsgut die gleiche ist (Gilbert). O' B r i e n (Boston, 1936) berichtet von 60% rapid verlaufenden Fällen (kürzer als zwei Jahre), S c h u l z (Frankfurt, 1936) von knapp 32% und G i l b e r t (Genf, 1937), von dem diese Zahlen stammen, hat 17,8% Kranke mit rapid verlaufender Lg. zu verzeichnen.

Die hier in aller Kürze aufgezählten Einwände sollen zeigen, dass die Angabe eines einzigen Zahlenwertes, in dem der Behandlungserfolg zum Ausdruck kommen soll, und besonders die vergleichende Gegenüberstellung solcher Resultate aufgrund der genannten Unzulänglichkeiten als Methode zur Überprüfung des Therapieerfolgs nur bedingt brauchbar sind.

Durchschnittszahlen dieser Art in der Literatur verglichen werden sollen zwei Beispiele, die für viele stehen, zeigen:

Nach drei Jahren waren von den später verstorbenen noch 42% am Leben, was den statistischen Angaben von Fissenewert entspricht." Der Autor dieser Zeilen (7) bringt im Anschluss daran eine Schlussfolgerung, die den Wert seiner Therapie betrifft, ohne weitere Relationen zu der Therapieform hergestellt zu haben.

All und Olson (Albany, N.Y., 1956) geben einen Überblick über die Zahlen von sechs Autoren und bringen dazu im Vergleich ihre eigenen Werte. Dabei wird weder die Fallzahl und das Erscheinungsbild der einzelnen Arbeiten erwähnt noch wird näher auf die Therapie eingegangen.

Gegensatz dazu muss die Arbeit von Loew (Frankfurt, 1956) erwähnt werden, in der im Anschluss an eine Vergleichstatistik Bedenken gegen ein solches Vorgehen laut werden. Loew will die Tabellen nur "als grob orientierende Übersicht gewertet wissen".

Arbeiten mit näherer Analyse.

Nächst sind Autoren zu nennen, die sich entweder auf die Auseinandersetzung mit einer einzigen Therapieart beschränken (Gilbert), oder die, trotz Anwendung unterschiedlicher Behandlungsmethoden, ihre Ergebnisse nicht entsprechend differenzieren. (Diamond; Laughter und Craver; Berthel) (b, 1.) In (2) wird dagegen auf Veröffentlichungen eingegangen, in denen der Vergleich verschiedener Therapiearten den Gegenstand der Betrachtung stellt.

(1) Gilbert, der seit fast drei Jahrzehnten mit vielbeachteten Publikationen über die Lg. hervortritt, empfiehlt als beste Methode zur Behandlung der Lg. die segmentale Röntgenbestrahlung mit Dosen, die bei 2000 r/t liegen. Die Gesamtdosis wird in Einzeldosen von 250 r/o in zehn bis vierzehn Tagen eingestrahlt. Er bezeichnet diese Dosis als Herdvernichtungsdosis. Unter segmentaler Röntgenbestrahlung versteht Gilbert die Bestrahlung erkrankter Regionen durch Felder im Gegensatz zur Ganzkörperbestrahlung. Die

Feldgrösse beträgt im allgemeinen 150 qcm. Prophylaktische Bestrahlung lehnt er ab. Die Darstellung seiner Resultate ist verschieden gehalten. Zu einem Teil werden bemerkenswerte Fälle als Kasuistik gebracht, oder es sind die Verläufe der behandelten Patienten in Form von graphischen Darstellungen nebeneinander aufgezeichnet. Dem Betrachter dieser recht klaren Abbildungen ist es leicht gemacht, den Verlauf eines Einzelfalles samt den dazugehörigen Daten zu verfolgen. Doch lässt solch ein Überblick keinen allgemeinen Schluss auf den Wert der Behandlung zu. In einem anderen Teil seiner Arbeiten nimmt G i l b e r t eine Unterteilung seines Beobachtungsmaterials nach Stadium, Verlaufsart usw. vor und gibt dann Durchschnittszahlen für die Überlebenszeit der Patienten der einzelnen Gruppen. Einen Vergleich von Bestrahlungen mit verschieden hoher Dosis oder von reiner Röntgentherapie und kombinierter Behandlung finden wir bei Gilbert nicht, da er seit 1922 Anhänger der Herdvernichtungsdosis ist, doch stellt er einmal die Überlebenszeiten von systematisch und nicht systematisch bestrahlten Patienten einander gegenüber. Dabei zeigen die systematisch behandelten Fälle eine mittlere Überlebenszeit von 3 Jahren 9.6 Monaten, gegenüber 1 Jahr 10.3 Monate bei den nicht durchbehandelten Kranken. Daraus zieht Gilbert den berechtigten Schluss, dass eine systematische Strahlenbehandlung imstande ist, die Überlebenszeit zu verbessern. Ferner vergleicht er seine Resultate mit eigenen früheren und mit den Ergebnissen anderer Autoren und nimmt seine relativ guten Werte als Beweis für die Überlegenheit seiner Behandlungsart.

Zu der von G i l b e r t vorgeschlagenen Therapiemethode ist zu sagen, dass er zwar die sogenannte Herdvernichtungsdosis propagiert andererseits mehrmals darauf hinweist, dass sich kein starres Behandlungsschema aufstellen lässt. Dies berechtigt zu der Annahme, dass die Herdvernichtungsdosis nicht grundsätzlich zur Anwendung kam, sondern dass die bei 2000 r/t liegende Dosis in Sonderfällen auch unter- oder überschritten werden konnte. Er wird nirgends erwähnt, in welchem Ausmass eine solche sicher anzunehmende Abänderung der Strahlendosis vorgenommen wurde. Dadurch wird die Zuverlässigkeit seiner für die Zweckmässigkeit der Herdvernichtungsdosis sprechenden Zahlen eingeschränkt.

D i a m o n d (Sloan Kettering Institute, New York, 1958) berichtet in seiner Arbeit "Results of Therapy in Hodgkin's Disease" von 793 Patienten, von denen rund 50% in fortgeschrittenem Zustand zur Aufnahme kamen. Ein Teil der Patienten war, wie in den meisten Zusammenstellungen, schon ausserhalb anbehandelt worden.

Die Methoden seiner Behandlung gibt Diamond folgendermassen wieder:

Röntgenstrahlen	713 Pat.
Lost, Tem	155/713 Pat.
Röntgenstrahlen	200 Kv
	250 Kv
	1 MeV
Lost, TEM	Mehrfache Kuren bei vielen Patienten

Im Zusammenhang mit der verschiedenen Härte der applizierten Strahlen schreibt Diamond: Wir haben nicht analysiert, ob die verschiedenen Strahlenqualitäten einen Einfluss auf die Überlebenszeit haben. Ebenso wenig wird der Einfluss der Chemotherapie - er wird von D i a m o n d als fraglich bezeichnet - auf die Überlebenszeit untersucht. Der Erfolg der Therapie wird ausgedrückt in Prozentzahlen für die 5- und 10-Jahresüberlebenszeit. Die Durchschnittszahlen werden aus den Werten für die einzelnen Dezennien errechnet. Bei einer so wenig ins Einzelne gehenden Therapieangabe und einer ebenso summarischen Auswertung des Behandlungserfolges dürfte es klar sein, dass die Ergebnisse keine weitreichenden Schlussfolgerungen zulassen.

Folgende Dosen werden von B e r t h e l (Chemnitz, 1959) zur Bestrahlung der Ig. empfohlen:

Bei Befall einer Drüsenregion:	800 r/t	} in 14 - 18 Tagen
Bei Befall mehrerer Drüsenregionen:	1000-1200 r/t	

"Bei Rezidiven wird die Oberflächen- und Herddosis auch individuell höher sein können. Z.T. wird bei Generalisation auch Ganzbestrahlung angewandt." Für 39 so behandelte Patienten beträgt bei 16 schon verstorbenen die durchschnittliche Überlebenszeit 34 Monate, davon wurden 12 mit Strahlen behandelt, vier kombiniert. Diese 4 lassen keine Verlängerung der Überlebenszeit beobachten. Die 20 noch lebenden Kranken zeigen eine durchschnittliche Überlebensdauer von 37 Monaten. Der bessere Erfolg wird von B e r t h e l auf die kürzere

Anamnesendauer bei diesen Fällen bezogen. Nach der Feststellung, dass sich die Prozentzahl für die 3-Jahresüberlebenszeit der schon verstorbenen mit den Angaben von F i s s e n e w e r t (Riederinstitut, München, 1952) deckt, schreibt B e r t h e l : "Wir schliessen daraus, dass die Strahlentherapie in der von uns verabreichten Dosierung als ausreichend angesehen werden kann."

Diese Schlussfolgerung ist aber von nur geringem Interesse, da die verabreichte Dosierung keineswegs klar zum Ausdruck kommt; denn aus der Angabe: "Bei Rezidivbestrahlung wird die Dosis auch höher sein können" wird nicht klar, bei welcher Höhe die Dosis im Einzelfall liegt. Ausserdem kann man die von B e r t h e l angeführten Durchschnittsüberlebenszeiten nicht als Kriterium des Behandlungserfolgs werten, da den Ausbreitungsstadien in seiner Arbeit keine Beachtung geschenkt wird.

Ähnliches gilt für die Weise, wie S l a u g h t e r und C r a v e r (Memorial Hospital, New York, 1941) Therapie und Überlebenszeit in Beziehung bringen. Die von ihnen angewandten Dosen liegen z.T. zwischen 200 und 400 r/o, z.T. auch zwischen 600 und 800 r/o, bis zu 1200 r/o. Die Indikation für eine bestimmte Strahlendosis richtet sich nach der Ausdehnung der Krankheit. Die Verfasser unterscheiden: "Palliative" = niedere Dosis bei Befall mehrerer Regionen, tumorvernichtende Dosis = hohe Dosis in kleinen Einzelgaben bei lokalisierter Drüsenschwellung. Bei der Erfolgsbeurteilung begnügen sich die Verfasser mit der Angabe von Prozentzahlen, welche den Anteil an Patienten darstellen, die nach einem bestimmten Zeitraum noch am Leben war. Dabei vermisst man eine Aufschlüsselung nach Gruppen von Patienten, die mit verschieden hoher Dosis angegangen wurden. Ebenso wird die Krankheitsausdehnung bei Klinikaufnahme nicht berücksichtigt. Für dieses Vorgehen gelten die gleichen Einwände, wie sie bereits oben vorgebracht wurden.

Die bisher zitierten Arbeiten unterscheiden sich von den folgenden dadurch, dass sich ihre Resultate nur auf eine bestimmte Therapie beziehen.

b 2) Die nachstehenden Veröffentlichungen enthalten Versuche, verschiedenartige Behandlungsmethoden, nämlich Röntgendosen von unterschiedlicher Grösse einerseits, Kombinationstherapie andererseits

innerhalb eines Klinikguts zu testen. Anlass und Möglichkeit zur Überprüfung verschiedener Therapiearten entstanden dadurch, dass auch die Ansichten über Behandlungsart und Behandlungsgrösse beim Morbus Hodgkin im Lauf der Zeit geändert haben. In der Röntgentherapie hat die Anwendung hoher Dosen im Gegensatz zu früher an Bedeutung gewonnen. Die Frage nach dem Wert der als Ergänzung zur Strahlentherapie anzusprechenden Chemotherapie ist in der Literatur noch nicht entschieden.

P e t e r s stellt 1958 die Erfolge bei kombiniert behandelten Patienten den Erfolgen bei lediglich bestrahlten Fällen gegenüber. Ausserdem werden die Überlebenszeiten von Fällen, bei denen nur die befallene Region bestrahlt wurde, mit den Resultaten von Patienten verglichen, bei denen auch benachbarte Drüsengebiete prophylaktisch bestrahlt wurden. (Dosis: 2500 - 3000 r/o). Die Zahlen fallen zugunsten der Kombinationstherapie und der prophylaktischen Bestrahlung aus. Eine Kritik an dieser Auswertung ergibt sich aus folgenden Überlegungen: Häufigkeit und Zeitpunkt der prophylaktischen Bestrahlungen bleiben unerwähnt, d.h. es kommt nicht zum Ausdruck, ob die Bestrahlung nicht befallener Regionen bei der entsprechenden Patientengruppe in jeder Behandlungsphase ausgeführt wurde, oder ob es sich um eine einmalige Sondermassnahme handelte. Das gleiche ist für die Angaben über die kombinierte Therapie zu sagen: Ob die Cytostatika gleich von Anfang in den Behandlungsplan eingebaut waren, oder ob sie erst bei fortgeschrittener Krankheit Verwendung fanden, ist nicht gesagt. Aus diesen Gründen stellen die Durchschnittszahlen keine präzisen Werte dar, die über den Nutzen der einzelnen therapeutischen Massnahmen eine zuverlässige Aussage machen könnten.

T r ü b e s t e i n (Univ. Röntgeninstitut, Frankfurt, 1956) berichtet die Überlebensdauer seiner Patienten in folgender Tabelle:

Pat. Zahl	Beh.art	Dosis	Überlebenszeit: 3 J. 5 J.	
42 (1)	Rö.Ther.	< 2000 r/t	43 % (18)	31 % (13)
51		> 2000 r/t	33 % (20)	16 % (10)
73 (9)	Kombin.	< 2000 r/t	62 % (45)	32 % (24)
50 (2)		> 2000 r/t	44 % (22)	16 % (8)

Aus der Aufgliederung seiner Patienten in verschiedene Gruppen mit

gleicher Behandlung geht nicht näher hervor, ob es sich bei der jeweiligen Therapieform um die Anfangsbehandlung der einzelnen Patientengruppe handelt, oder ob die angegebene Dosis auch bei den einzelnen Rezidiven zur Anwendung kam. Sollte letzteres der Fall sein, dann müsste sich das untersuchte Krankengut aus vier Patientengruppen zusammensetzen, von denen jede für sich vom Anfang bis zum Ende der Krankheit gleichartig behandelt wurde. Dies ist aber kaum anzunehmen, wenn bedacht wird, dass der wechselhafte Verlauf der Lg. ganz unterschiedliche Anforderungen an die Therapie stellt. Die von T r ü b e s t e i n angeführten Zahlen dürften daher wohl nur einen summarischen Überblick über die Lebensdauer bei den verschiedenen Behandlungsmethoden darstellen, einen Überblick, in dem die durch die Krankheit selbst gebotenen Abweichungen von der geplanten Therapie nicht zum Ausdruck kommen.

H a r e , D a h l e und T r u m p (Los Angeles Tumor Institute, 1958) hatten die Möglichkeit, die Erfolge in der Lg.-Behandlung von drei kalifornischen Kliniken zu vergleichen. Die 28 Patienten der ersten Klinik wurden mit Dosen von durchschnittlich 2400 r/t durch grosse Felder bestrahlt. Die in der zweiten Klinik üblichen Dosen lagen zwischen 2000 und 2400 r/t (42 Patienten). Die Ergebnisse aus dem letzten Institut wurden von 479 Kranken gewonnen, zu deren Behandlungsart und -grösse keine Stellung genommen wird. Eine Kurve, die die Überlebenszeit der Patienten aus den drei Kliniken enthält, zeigt eine Verschlechterung der Ergebnisse in der Reihenfolge der genannten Kliniken. Diese Kurve ist aus folgenden Gründen nicht gut verwertbar:

Erstens ist die Fallzahl der drei Kliniken zu unterschiedlich, als dass den Ergebnissen statistische Bedeutung zukäme. Das ungefähre Verhältnis der Patienten beträgt 1:2:16. Zweitens lässt sich eine Analyse des Therapieerfolgs nicht vornehmen, da die Behandlung der dritten und grössten Gruppe unerwähnt bleibt. Drittens fehlt ein statistischer Altersvergleich der drei ihrer geographischen Herkunft nach verschiedenen Patientengruppen.

Im Zusammenhang mit der Behandlung von Lymphomuren im allgemeinen kommt die Sprache noch auf die therapeutischen Möglichkeiten mit Lost. Inwieweit dieses Cytostaticum auch bei der Lg. Anwendung fand

est sich nicht ersehen.

e Vernachlässigung wichtiger statistischer Gesichtspunkte und die blende Differenzierung hinsichtlich der Behandlung mindern den Wert dieser Arbeit.

drei Veröffentlichungen werden die Überlebenszeiten, die in verschiedenen Zeiträumen in einer Klinik erzielt worden sind, verglichen. Die Autoren dieser Veröffentlichungen sind Bauer (Tübingen, 1953), Gänsslen und Martin (Frankfurt, 1951) und Heilmeyer, Mössner und Hunstein (Freiburg, 1957). Bei Heilmeyer und Mitarbeitern steht: "In der Zeit der reinen Röntgenära lagen die Überlebenszeiten bei den meisten Autoren zwischen 30 und 36 Monaten. Nach Einführung der Chemotherapie steigt die Überlebenszeit im Durchschnitt von 31 auf 47 Monate an. Besonders eindrucksvoll spiegeln sich diese Verhältnisse am Material der Freiburger Klinik wider. Doeberling beschrieb 1938 eine Überlebenszeit der Lg. Kranken, die allein mit Röntgenstrahlen behandelt wurden, in 96 Fällen mit 29.8 Monaten, während sie an einem grösseren Material von 200 Fällen nach Einführung der Chemotherapie auf 46 Monate anstieg." Die Zahlen Bauers geben dagegen ein anderes Bild:

Zeitraum	Pat.zahl	Überlebenszeit	Therapie
1940-1947	55	46.2 Mon.	Wesentlich höhere Dosen als früher kombiniert.
1947-1951	25	15.1 Mon.	

von der ersten Gruppe sind noch sieben am Leben, von der zweiten sechs

Grund für diese konträren Ergebnisse liegt wahrscheinlich daran, dass die Methoden, mit denen Bauer und Heilmeyer ihre Resultate untersucht haben, zu wenig ins einzelne gehen. Eine detaillierte Aufgliederung nach Behandlungsmodus und Ausbreitungsstadium könnte eine Grundlage für Vergleiche und Schlussfolgerungen abgeben.

Am Ende dieser kritischen Betrachtungen seien zwei Autoren genannt, die eine Skepsis gegenüber der allgemein geübten Methode laut werden lassen. Lüdin (Basel, 1944) fügt der Angabe der in seiner Kli-

nik erreichten Überlebenszeit den Nachsatz hinzu: "Eine solche Durchschnittsberechnung hat allerdings nach meiner Auffassung nur einen sehr problematischen Wert, denn ein einziger Fall, der zu spät, in fortgeschrittenem Stadium zur Bestrahlung kommt, kann den Durchschnittswert stark herabsetzen."

H a u b r i c h (Bonn, 1952) stellt in Übereinstimmung mit L ü d und D i e k e r fest, dass die Überlebensdauer nach Behandlungsbeginn kein einwandfreier Masstab für die Strahlentherapie ist.

I,2. Schwierigkeiten und Mängel bei der Beurteilung des Therapieerfolgs aus der Überlebenszeit.

Sucht man nach Methoden, mit denen sich der Wert der Therapie anhand der Überlebenszeit überprüfen lässt, dann wären zwei Wege denkbar: Einmal könnte man die Überlebensdauer von allen Patienten mit gleicher Erstbehandlung einander gegenüberstellen. Zum anderen liessen sich Patientengruppen mit gleicher Gesamtbehandlung zu Vergleichszwecken heranziehen.

Bei der ersten Betrachtungsweise hätte man genau umrissene, vergleichbare Behandlungsgrössen. Der offensichtliche Nachteil dieser Methode liegt aber darin, dass alle später durchgeführten therapeutischen Eingriffe unberücksichtigt bleiben. Denn auch nach durchgreifender Anfangsbehandlung lassen sich im allgemeinen Rezidive nicht vermeiden. Von den 51 Patienten unseres Krankenguts, die im Stadium I und II zur Erstbehandlung kamen und denen eine nach heutigen Begriffen ausreichende Therapie zuteil wurde, nämlich Bestrahlung mit Dosen über 2000 r am Herd oder chirurgische Entfernung eines Lg.-Herdese, evtl. mit Nachbestrahlung, sind nur zwei bis zum Abschluss der Arbeit rezidivfrei geblieben (R.W. 50 Mon., S.C. 58 Mon.). Ähnliche Fälle mit Rezidivfreiheit nach Erstbehandlung zwischen 5 und 27 Jahren sind auch in der Literatur mitgeteilt (T r ü b e s t e i n ; B e r n a r d und O s s i p o v s k i ; v a n d e r W e r f f ; W a r w i c k und S e l l e r s ; S l a u g h t e r und C r a v e r).

Diese Beispiele aus dem eigenen Material und aus der Literatur sind aber als Seltenheiten zu betrachten. In der Regel kommt es im Laufe einer jeden Lg. zu Rezidiven, die eine erneute therapeutische Mass

ahme erfordern. Daher erlaubt eine Gegenüberstellung von Erstbe-
andlung und Überlebenszeit keine Schlussfolgerungen auf den Erfolg
er Behandlung.

ie Fruchtlosigkeit einer solchen Auswertung soll am eigenen Materi-
l gezeigt werden.

n der nachstehenden Tabelle ist die Durchschnittsüberlebenszeit in
onaten aufgezeichnet, aufgeschlüsselt nach Erstbehandlung und Sta-
ium bei Behandlungsbeginn.

ab. 1

therapie	I		II		III	
	lebend	gestorben	lebend	gestorben	lebend	gestorben
1000 r/t	-	56 (5)	110 (2)	45 (19)	-	15 (22)
2000 r/t	42.5 (2)	44 (11)	67.5 (7)	40 (26)	105 (1)	16.5 (9)
2000 r/t	25 (7)	31.5 (3)	44 (11)	25.5 (21)	12.5 (2)	17 (7)
tostatika						
sreichend	-	-	50 (1)	30 (4)	25 (3)	24 (8)
eration	89 (5)	39 (5)	20 (3)	-	27.5 (2)	5 (1)
mbiniert	55 (3)	55 (3)	46 (4)	27.5 (11)	20 (1)	14 (6)

ie Zahlen in Klammern = Anzahl der Patienten.

nach unseren heutigen Vorstellungen über die Dosishöhe der Strah-
entherapie bei Lg. würde man nach Anwendung höherer Dosen bessere
berlebenszeiten erwarten als nach niederen oder mittleren Dosen.
bige Tabelle zeigt aber im Gegensatz zu dieser Auffassung, dass Be-
trahlungen von mehr als 2000 r/t von geringeren Überlebenszeiten
erfolgt sind. Dass diese Werte ein völlig falsches Bild ergeben, er-
ellt aus folgender Aufstellung: Bei den 21 Patienten unseres Kran-
enguts, die im Stadium II mit niederer Anfangsdosis behandelt wor-
en sind, wurde der weitere Verlauf auf die spätere Behandlungsart
nd Überlebensdauer hin untersucht.

Tab.2

Stadium II, niedere Anfangsdosis: 21 Patienten

Keine oder nur niedere Bestrah- lungen im wei- teren Verlauf	Später (1000 - mittlere 2000 r/t) Dosen	Später (> 2000 r/t) hohe Dosen
---	---	--------------------------------------

Zahl
der
Pat.

8

6

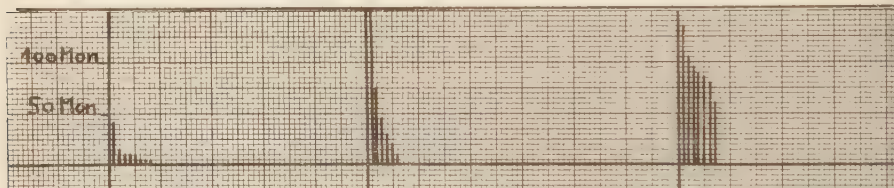
7

Überlebens-
zeit

10.6 Mon.

55.1 Mon.

95.0 Mon.



Das Beispiel verdeutlicht, dass Überlebenszeit und Erstbehandlung in keinem inneren Zusammenhang stehen und dass vor allem die Art der Rezidivbehandlung die Grundlage für die Erfolgsbeurteilung darstellen muss.

Der zweite Weg wäre der, dass man aus allen bei einem einzelnen Patienten verabreichten Behandlungen das arithmetische Mittel zieht und Gruppen von Fällen aufstellt, die annähernd gleich behandelt werden. Dass diese Methode als zu summarisch und oberflächlich abzulehnen ist, mögen folgende Überlegungen klarmachen: Ein solches arithmetisches Mittel der durchgeführten Behandlung würde bei jedem Patienten ein Sammelbecken der verschiedensten Behandlungsmethoden ergeben, in dem Bestrahlungen mit hohen und niederen Dosen, die mit Cytostatika-Serien von unterschiedlicher Zahl kombiniert sein können, enthalten sind. Eine sichere Abschätzung, welche gegebene Behandlungsform in dem Sammelbecken von entscheidendem Einfluss auf die Überlebenszeit war, dürfte nicht möglich sein, da in einer solchen Betrachtung die Bedeutung der einzelnen Therapieform für den Behandlungserfolg untergeht. Die Wirkung der Behandlung auf die Krankheit herauszufinden, ist aber das zentrale Anliegen bei jeder Erfolgsbeurteilung einer Therapie. Es erscheint daher fragwürdig, ob man mit der Errechnung einer Durchschnittsüberlebenszeit bei einer allgemein formulierten Therapie, ohne Analyse der Rezidivbe-

lung und der Intervalle, überhaupt in der Lage ist, den Behandlungserfolg sachlich richtig darzustellen.

Die Angabe der Überlebenszeit ist aus den genannten Gründen zum Vergleich verschiedener Behandlungsarten wenig brauchbar. Dagegen ist man sehr wohl in der Lage, sich durch die Gegenüberstellung der Überlebensdauer behandelter und unbehandelter Patienten ein Urteil darüber zu bilden, ob eine Therapie bei der Lg. überhaupt von Einfluss auf den Verlauf ist. L o e w ist der Ansicht, dass die Wirkung der Bestrahlung auf die Lg. im allgemeinen überschätzt wird. In diesem Sinne äussert sich auch O e s e r (Berlin, 1954): "Eine Erhöhung der Lebenserwartung durch die verbesserte Bestrahlungstechnik ist behauptet worden. Die bisherigen Statistiken erlauben diese generelle Aussage nicht." Demgegenüber müssen die Mitteilungen von D o e b e l i n g (Dissertation unter der Leitung von v. B r a u n - b e h r e n s , Freiburg, 1939), G i l b e r t (1944) und M e r - n e r r und S t e n s t r o m (Minneapolis, 1947) erwähnt werden, in denen sich beim Vergleich von Kranken ohne Therapie mit behandelten Patienten eine lebensverlängernde Wirkung der Strahlenbehandlung abzeichnet. Wir bringen hier die betreffenden Tabellen aus den zitierten Arbeiten:

Die mittlere Lebensdauer nicht-röntgenbestrahlter Kranker. (Aus D o e b e l i n g)

Autor	Jahr	Zahl	Lebensdauer nach dem Auftreten erster Symptome:
Voorhoeve	1925	19	1.7 Jahre
Hummel	1932	52	1.5 Jahre

Die lebensverlängernde Wirkung der Röntgenbestrahlung (aus D o e b l i n g)

Autor	Jahr	Zahl	Mittl. Lebensdauer	Durch Abzug des von Hummel errechneten Wertes:	ergibt sich eine Lebensverlängerung von:
Voorhoeve	1925	7	3.8 J.	- 1.5 J. =	2.3 J.
Hummel	1932	42	2.9 J.	- 1.5 J. =	1.4 J.
Goia	1932	63	2.48 J.	- 1.5 J. =	0.98 J.
Rosenblatt	1935	14	2.6 J.	- 1.5 J. =	1.1 J.
Doebeling	1936	46	2.24 J.	- 1.5 J. =	0.74 J.

Vergleich von Fällen mit und ohne Therapie (aus G i l b e r t) :

Zahl:	Fälle mit langsamer Verlaufsart:	Überlebensdauer:
Goia 12	ohne Behandlung	7 J. 1 M.
Gilbert 14	mit Röntgentherapie 1937	11 J. 1 M.
Gilbert 19	mit Röntgentherapie 1943	13 J. - M.

Tabelle von M e r n e r und S t e n s t r o m
5-Jahresüberlebenszeit:

Craft 52	ohne Behandlung	6%
Merner, 170	mit Röntgentherapie	21%
Stenstrom		

Die lebensverlängernde Wirkung der Bestrahlung wird auch ersichtlich, wenn man sich verdeutlicht, dass durch die Bestrahlung eine Reihe von Veränderungen beseitigt werden kann, die beim unbehandelten Patienten in einem relativ frühen Stadium seiner Erkrankung zum Tode führen würden. Hier ist an die lebensgefährlichen Verdrängungserscheinungen zu denken, die bei Lokalisation der Lg. im Mediastinum, im kleinen Becken oder an der Leberpforte auftreten. Ohne Therapie können Komplikationen der genannten Art durch Kompression von Trachea, Vena portae oder der beiden Ureteren das Schickdal des Patienten besiegeln. Natürlich kann man solche Komplikationen auch bei behandelten Patienten beobachten, sie werden aber erst in einem Spätstadium der Krankheit die Todesursache darstellen, dann nämlich wenn die Tumormassen, wie es oft nach Bestrahlungen über längere Zeit der Fall ist, strahlenresistent sind, oder wenn der Allgemeinzustand des Patienten eine Bestrahlung nicht mehr zulässt.

II. Die Beurteilung des Therapieerfolgs anhand von Rezidiven und Intervallen.

Beim Morbus Hodgkin mit seinen vielfältigen Rezidiven dürfte es nur eine Methode geben, die einigermaßen befriedigend Aufschluss über diese Frage gibt. Diese Methode müsste wegen des wechselhaften Verlaufs der Lg. bei jeder neuen Behandlung einen Querschnitt durch den gegebenen Verlauf legen und den Zustand des Patienten beim erneuten Einsetzen der Therapie berücksichtigen. Als Zeitpunkt für einen solchen Querschnitt bietet sich das Auftreten eines Rezidivs an.

An dieser Stelle soll noch auf die Definition der Rezidive eingegangen werden, da dieser Begriff beim Morbus Hodgkin seine eigene Problematik hat. Bei einem behandelten malignen Tumor wird unter Re-

div das Wiederauftreten des pathologischen Prozesses am Ort des Primärsitzes verstanden. Bei der Lg. ist wegen des systemhaften Charakters der Krankheit der Begriff Rezidiv dahingehend erweitert, es auch das Manifestwerden des typischen Lg.-Gewebes in entfernten, bisher von der Krankheit verschont gebliebenen Regionen des lymphatischen Systems als Rezidiv verstanden wird. Der zu untersuchende Erfolg der Therapie würde sich dann aus der Länge der Intervalle ablesen lassen.

Angaben aus der Literatur.

In diesem Zusammenhang sind vier Arbeiten zu erwähnen, in denen Rezidive und Intervalle nähere Beachtung finden.

Diebelkorn, Scherer und Kersten (Marburg, 1954) untersuchten die Häufigkeit von Rezidiven im Bestrahlungsfeld nach verschieden hohen Röntgendosen. Ihre Ergebnisse sind hier wiedergegeben:

Rezidiv im Bestrahlungsfeld:

Primärdosis unter 1000 r/t	20.4 %
Primärdosis 1000 - 2000 r/t	9.8 %
Primärdosis über 2000 r/t	4.8 %

Was die Gründlichkeit der angewandten Behandlung betrifft, so sprechen diese Zahlen sehr deutlich zugunsten der HVD.

Diese Arbeit befasst sich aber nur mit der Einwirkung der Therapie auf lokale Herde, eine Betrachtung der Therapiewirkung auf benachbarte oder entfernte Herde und auf den Gesamtverlauf wird nicht durchgeführt. Ausserdem fehlt auch eine Bezugnahme auf das jeweilige Stadium der Krankheit; ist es doch keineswegs gleichgültig, ob ein gegebener lokaler Herd im Stadium I oder III bestrahlt wird. Somit kommt dieser Arbeit hinsichtlich der Auswertung der Therapieformen bei der Lg. nur begrenzte Bedeutung zu.

Schwenkenbacher und Hillger (Marburg, 1956) fanden bei 22 Patienten nach reiner Röntgentherapie eine Intervalllänge von 8.7 Monaten und nach kombinierter Behandlung 7.4 Monate. Die Zusammensetzung des Krankenguts hinsichtlich der Lg.-Ausdehnung zum Behandlungsbeginn und die Höhe der Strahlendosen bleibt unberücksichtigt. Die geringe Zahl an Fällen wird wegen der Gefahr der

Aufsplitterung eine genauere Unterteilung unmöglich gemacht haben und damit die Schuld an den wenig detaillierten Angaben tragen.

B r u g m a n n (Leipzig, 1926) erwähnt schon 1926 neben der Überlebenszeit die Länge der Rezidivfreiheit. Er fügt seinen Resultate die Ergebnisse von zwei anderen Autoren hinzu.

		Überlebenszeit	Rezidivfrei-
Chaoul, Lange	1923 8 Fälle	19 Mon. - 6 Jahre	7 Mon. - 3 Ja
Klewitz, Lullies	1924 24 Fälle	ca. 20 Mon.	7 - 9 Wochen
Brugmann	1926 20 Fälle	ca. 2.5 Jahre	1-36 Mon., im Durchschnitt: 7 Mon.

Die Zahlen von C h a o u l und L a n g e sind nur schwer auswertbar, denn es ist eine bekannte Tatsache, dass sowohl die Überlebenszeit wie auch die Rezidivfreiheit starken Schwankungen unterliegen können. Im übrigen vermisst man eine Beschreibung der angewandten Therapie.

Die Frage nach dem Zusammenhang zwischen Behandlung und Intervall ist bis jetzt am eingehendsten von B a u e r (Tübingen, 1953) behandelt worden. Wir bringen hier die betreffende Tabelle aus seiner Arbeit:

	Zahl der Fälle	Zahl der Rez.†	Durchschnittliche Dauer des Interv.
Im Primärstadium bestrahlte Fälle:	9	21	54.6 Mon.
Mit Rö.Strahlen behandelte Fälle, soweit Rezidive festzulegen:	35	61	24.2 Mon.
Kombiniert behandelte Fälle, soweit Rezidive festzulegen:	20	55	5.6 Mon.

Der Verfasser weist darauf hin, dass "die allerdings nur kleine Gruppe der frühbehandelten Kranken besondere Beachtung verdient". Abgesehen von der kleinen Zahl könnte erst eine Beschreibung der Art, wie die in Frage kommenden 9 Patienten bestrahlt wurden, das Resultat wertvoll machen. B a u e r empfiehlt zwar die Mitbestra-

lung der nächsten Drüsen - die Bestrahlung nicht befallener Regionen wird abgelehnt - geht aber in seiner Tabelle nicht auf die Häufigkeit der Mitbestrahlung der anliegenden Drüsen ein und sagt auch nichts über die Grösse der Dosis, die bei diesen 9 Patienten eingestrahlt wurde.

Bei den hier zitierten Arbeiten gibt die mangelnde Koordinierung von Therapie und Erfolg Anlass zur Kritik und erlaubt keine zuverlässige Erfolgsbeurteilung der Behandlung.

Soweit es zu übersehen war, finden sich sonst nirgends in der Literatur Beiträge zum Thema Rezidiv und Intervall.

II, 2) Methode der vorliegenden Arbeit.

Die Einzelheiten der oben vorgeschlagenen Methode der Intervallbetrachtung sollen hier dargelegt werden. - Um die geforderte Genauigkeit erreichen zu können, müssen die zu untersuchenden Intervalle nach vielerlei Gesichtspunkten unterteilt werden. Wir haben versucht, jeweils solche Intervalle zu einer Vergleichsgruppe zusammenzuschliessen, die einer möglichst gleichartigen Situation entstammen. Um diese gleichartige Situation zu realisieren, müssen alle Faktoren in Betracht gezogen werden, denen irgendwie ein Einfluss auf die Länge der Intervalle zukommt.

Die wichtigste Rolle spielt bei der geplanten Aufteilung die Art und Grösse der jeweiligen Rezidivbehandlung. Dabei werden folgende Behandlungsformen unterschieden: Behandlung mit Dosen unter 1000 r/t, zwischen 1000 und 2000 r/t, über 2000 r/t; cytostatische und kombinierte Therapie. Als nächstes muss beachtet werden, in welchem Stadium (Difinition auf Seite 2) der Fall, der ein auswertbares Intervall bietet, zur Erstbehandlung kam. Denn es ist zu vermuten, dass sich in Frühfällen häufig echte Remissionen erzielen lassen, während die Spätfälle mit ihrer Tendenz zur Generalisierung in der Regel, wenn überhaupt, nur kurze Intervalle aufweisen werden.

Ausserdem dürfte es nicht gleichgültig sein, ob ein Intervall einem ausgesprochen "akuten" Fall von Lg. angehört, oder ob es aus einem

der sogenannten "chronischen" Verläufe stammt. Im ersteren Fall wird das Intervall, falls von einem solchen überhaupt die Rede sein kann, erfahrungsgemäss sehr kurz sein, während die Remission bei langen Verläufen auf Grund ihrer Länge und Symptomarmut klinisch gesehen oft den Eindruck einer "Heilung" erwecken kann. Das bedeutet für die Methodik der Auswertung, dass jede Rubrik, die das Stadium bei Behandlungsbeginn berücksichtigt, noch nach den Gesichtspunkten der verschieden schnellen Verlaufsart aufgegliedert werden muss. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei hier die Theorie von G i l b e r t erwähnt, die bei der Lg. drei primär verschiedene Verlaufsformen bezüglich des "Entwicklungspotentials" annimmt. G i l b e r t nimmt eine Unterteilung der Lg.-Fälle in schnelle (bis zu 2 Jahre), mittlere (2 - 6 Jahre) und langsame (länger als 6 Jahr) vor. Während O e s e r langjährige Behandlungserfolge vor allem auf die gutartige Verlaufsform zurückführt und nicht so sehr auf die angewandte Therapie, sind wir uns darüber klar, dass die primäre Verlaufsart allein nicht die Länge und Qualität der Krankheitsdauer bestimmt, sondern dass dabei die Art der Behandlung von nicht unwesentlicher Bedeutung ist. Auch W a r w i c k und S e l l e r s, H o h l, S a r a s i n und B e s s l e r, K r u c h e n, B a s s a n i und V o l t a teilen auf Grund ihrer Beobachtung mit, dass beim Hodgkin neben den akuten auch ausgesprochen chronische Verläufe vorkommen. Wir greifen hier auf die von G i l b e r t vorgeschlagene Aufgliederung zurück.

Schliesslich muss noch die Reihenfolge der Intervalle in der Statistik zum Ausdruck kommen. Das heisst, alle Intervalle, die unter einem bestimmten Gesichtspunkt zusammengefasst sind, werden nach ihrer Reihenfolge unterteilt, oder anders ausgedrückt: alle Erst-, Zeitintervalle usw. erscheinen in einer eigenen Rubrik. Diese letzte Aufsplitterung schien uns notwendig, da erfahrungsgemäss, wie später noch gezeigt wird, die Intervalle mit fortschreitender Krankheit kürzer werden.

Nach den hier dargelegten Gesichtspunkten haben wir 456 Intervalle von 217 Patienten aufgegliedert und analysiert.

II. 3) Ergebnisse der vorliegenden Arbeit

Im folgenden Abschnitt schliesst sich an die Beschreibung des hiesigen Krankenguts (a) und dessen Auswertung (b) die Darstellung der Ergebnisse an (c).

a) Beschreibung des hiesigen Krankenguts.

382 Patienten wurden in der Zeit vom 1.1.1946 - 1.9.1960 in unserem Institut wegen Lg. behandelt. Davon waren die Krankengeschichten von 76 Fällen aus den frühen Jahrgängängen nicht auffindbar, 5 konnten nicht bearbeitet werden, da sie erst im Sommer 60 zur Erstbehandlung kamen und die Verläufe für eine Beurteilung zu kurz waren. Bei 84 der verbleibenden 301 Patienten waren zwar die Bestrahlungsprotokolle vorhanden, es fehlten aber wichtige Daten, wie z.B. Angaben über auswärts durchgeführte Behandlungen, oder die Krankengeschichten der Stationen waren nicht zu bekommen (Fehlen von Zwischenanamnesen oder von Angaben über cytostatische bzw. symptomatische Therapie). Nach Abzug dieser 84 blieben noch 217 Patienten mit auswertbaren Verläufen, bei denen alle zur Verfügung stehenden Krankengeschichten und Behandlungen, auch von ausserhalb der Klinik, gesammelt und ausgewertet wurden.

b) Art der Auswertung.

Von jedem der 217 Kranken wurde ein Blatt angelegt, auf dem der Krankheitsverlauf kurvenartig aufgezeichnet ist. In diese graphische Darstellung wurden alle wissenswerten Daten in chronologischer Reihenfolge eingefügt. Die in diesen Aufzeichnungen vermerkten Einzelheiten sind:

Alter und Geschlecht des Patienten	Länge und Qualität der Intervalle
Länge der prätherapeutischen Phase	Zeitpunkt der Rezidive
Stadium bei Behandlungsbeginn	Besondere Symptome (z.B. Alkoholschm.)
Histologie	Schwangerschaften
Laborwerte	Zweitkrankheiten
Spezifische Therapie	Symptomatische Therapie

Wenn sich auch kein Krankheitsverlauf schematisieren lässt, so dürfte doch die Berücksichtigung der genannten Punkte eine weitgehende Charakterisierung des jeweiligen Falles ermöglichen. - Mit Hilfe

der Verlaufsskizzen liess sich eine Kartei aufstellen, in der alle oben erwähnten Daten mit farbigen Signalen markiert wurden. Die Kartei diente als Grundlage für die Auswertung unseres Krankenguts.

Wenn im folgenden von einem Intervall die Rede ist, dann bedeutet das nicht einfach die Zeit zwischen zwei Behandlungen. Ein Intervall ist vielmehr die beschwerdefreie Zeit vom Ende einer erfolgreichen Behandlungsserie bis zum Auftreten eines Rezidivs, in der weder subjektiv noch objektiv eine Aktivität des lg. Geschehens nachweisbar war. So kann es z.B. der Fall sein, dass der Abstand zwischen zwei Bestrahlungen ein halbes Jahr betrug, während das wirkliche Intervall nur zwei Monate dauerte. Gelegentliches leichtes Hautjucken, zeitweise geringe Müdigkeit, interkurrente Schwankungen in Blutbild oder Elektrophorese wurden nicht als spezifische Zeichen einer lg.-Aktivität gewertet. Die Länge der beschwerdefreien Zeit wurde der Anamnese bei Wiederaufnahme der Behandlung entnommen. Nur wenn genaue Angaben in der Zwischenanamnese fehlten, wurde der Zeitpunkt des Rezidivs nach dem Termin der Wiederbehandlung gerechnet.

c) Ergebnisse mit Stellungnahme.

Zur Erläuterung der Tabellen 3 und 3a) sei bemerkt: Die in Kapitel II/2 beschriebene Unterteilung der zu untersuchenden Intervalle bringt eine starke Aufsplitterung des Materials mit sich. So kommt es, dass unter "Stadium I" und "Stadium III" die letzte Aufteilung nach der Reihenfolge der Intervalle wegen der geringen Zahl an Werten in den einzelnen Rubriken fallen gelassen werden musste.

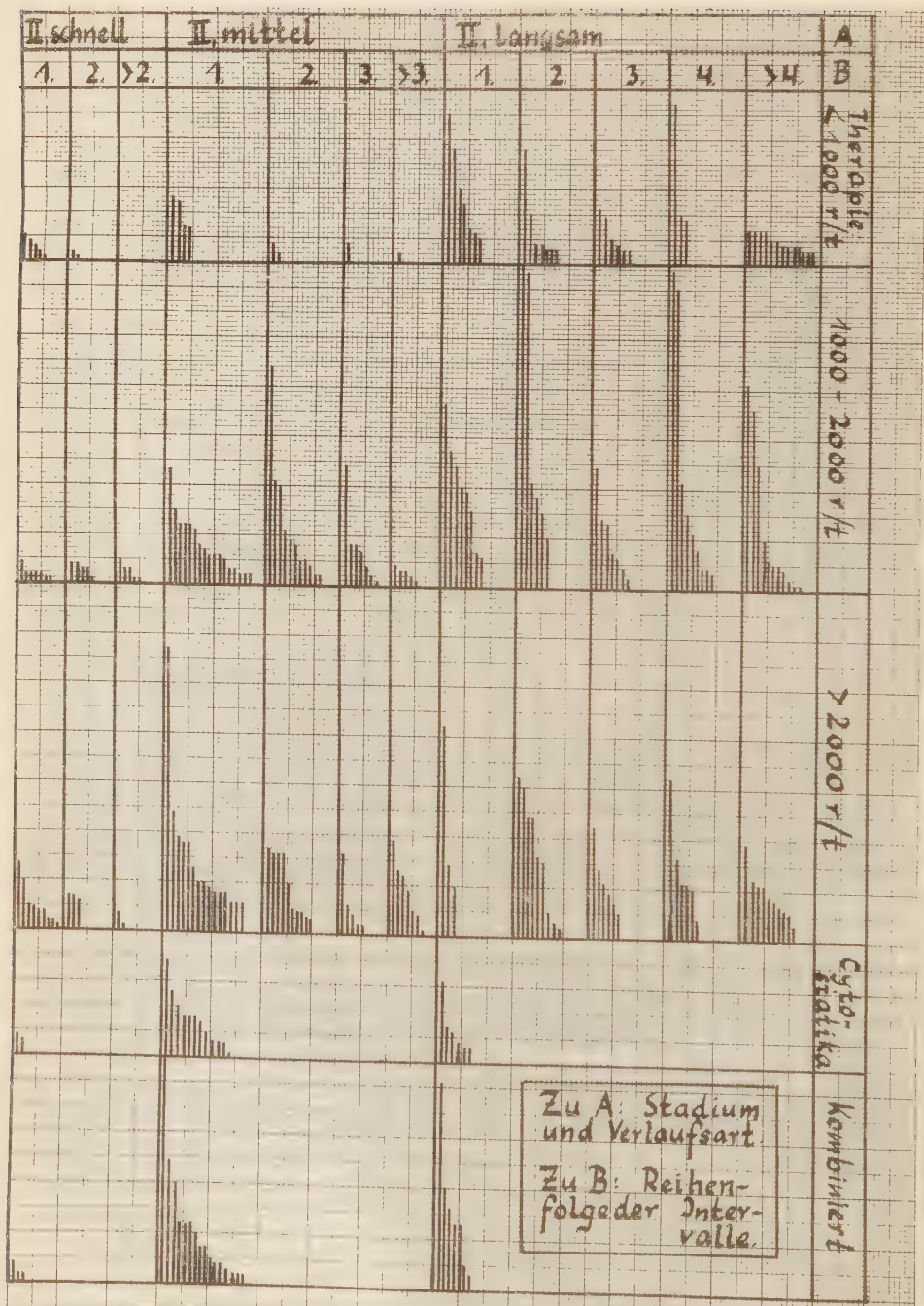
In der Rubrik "Stadium I, schneller Verlauf" und "Stadium III, langsamer Verlauf" waren ebenfalls nur Einzelwerte vertreten, sodass diese beiden Spalten in den hier aufgeführten Tabellen fehlen.

Da der Hauptteil der Kranken im Stadium II zur Erstbehandlung kam, gebührt den in dieser Patientengruppe beobachteten Intervallen besondere Beachtung. Die betreffenden Werte sind deshalb zur genauen Orientierung in einer graphischen Darstellung gesondert wiedergegeben (Tab. 3a).

Tabelle 3.
Länge des Durchschnittsintervalls in Abhängigkeit von: der Therapie
dem Stadium bei
Behandlungsbeginn
der Verlaufsart

Stadium	I		II		III	
	Mittel	Langsam	Schnell	Mittel	Langsam	Mittel
Verlaufsart						
Therapie:						
Unter 1000 r/t	6.0 (14)	31.4 (5)	2.5 (7)	4.5 (8)	9.0 (37)	2.5 (11) 5.2 (19)
1000-2000 r/t	14.6 (13)	21.6 (6)	2.4 (17)	7.0 (39)	13.5 (41)	2.7 (8) 5.7 (9)
Über 2000 r/t	9.1 (11)	16.8 (5)	5.0 (13)	9.0 (37)	13.8 (35)	2.7 (9) 5.6 (6)
Ausreichend Cytostatika	4.5 (4)	12.0 (3)		7.5 (12)	6.5 (6)	1.6 (3) 5.5 (12)
Kombiniert	11.7 (4)			9.6 (19)	15.5 (7)	18.5 (6)
Totaloperation	6.6 (8)	94.3 (3)				

Die Zahlen bedeuten: Länge des Durchschnittsintervalls in Monaten.
In Klammern ist jeweils die Zahl der Intervalle vermerkt.



Die zunächst etwas unübersichtliche Zusammenstellung der einzelnen Zahlen bietet bei näherer Betrachtung die Möglichkeit, die verschiedenen Einflüsse auf die Länge der Intervalle zu untersuchen:

- α Einfluss der Therapie
- β Einfluss der Verlaufsform
- γ Verkürzung der Intervalle im Verlauf der Ig.

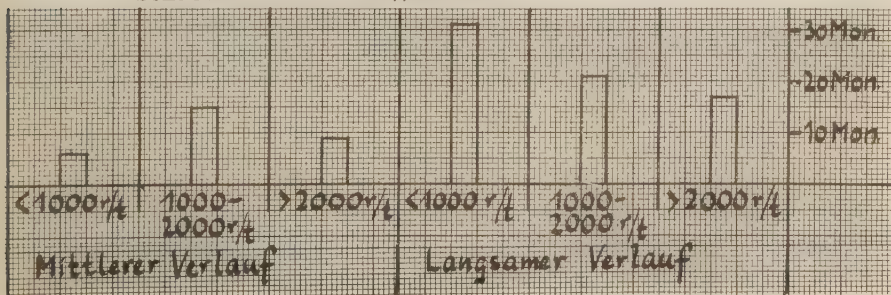
Als Ergänzung zu den Punkten $\alpha - \gamma$ wird behandelt:

- δ Einfluss von Alter und Geschlecht
- ε Die jahreszeitliche Verschiedenheit in der Rezidiivhäufigkeit.

ad α) Der Einfluss der Behandlung auf die Intervalle wird im folgenden für jedes der drei Ausbreitungsstadien getrennt besprochen.

Zunächst zu den Intervallen, die von Patienten stammen, welche im Stadium I erstmals zur Behandlung kamen. Vergleicht man in einer graphischen Darstellung (Tab. 4) die Ergebnisse nach verschiedenen hohen Röntgendosen, so ergibt sich ein bemerkenswertes Verhältnis. Bei den langsamen Verläufen nämlich sind die Intervalle am längsten nach niederer Dosis und am kürzesten nach hohen Dosen. Ausserdem fällt auf, dass in der Spalte "Mittlerer Verlauf" das Durchschnittsintervall nach mittlerer Dosis auffallend hoch ist gegenüber den beiden anderen Werten.

Tab. 4. Durchschnittslänge der Intervalle im Stadium I, nach verschieden hohen Röntgendosen.

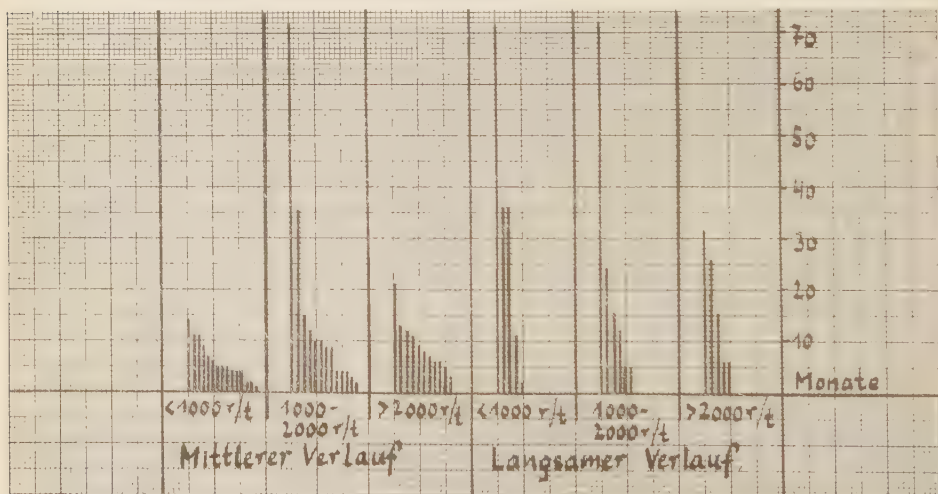


Da sich dieser Sachverhalt nicht mit den heutigen Vorstellungen deckt, wonach höhere Dosen bessere Erfolge zeitigen, sei hierzu bemerkt:

In den Rubriken (Mittlerer Verlauf, 1000 - 2000 r/t" und "Langsamer Verlauf 1000 r/t und 1000 - 2000 r/t" sind die Durchschnittszahlen jeweils durch einen Fall mit einem Intervall von 6 Jahren Länge gestört und daher statistisch nicht verwertbar.

Zur besseren Orientierung bringt Tab. 4a eine Einzeldarstellung der Intervalle im Stadium I (Mittlerer und langsamer Verlauf).

Tab. 4a. Einzeldarstellung der Intervalle im Stadium I nach verschieden hohen Röntgendosen.



Im ganzen gesehen haben die in dem Abschnitt "Stadium I" aufgeführten Werte wegen der kleinen Zahl der zur Verfügung stehenden Intervalle keine Bedeutung bezüglich der Beurteilung des Therapieerfolgs.

Mehr Möglichkeiten in dieser Richtung ergeben sich aus der Betrachtung der Rubrik "Stadium II", denn den hier zusammengefassten Werten liegt eine grössere Zahl an Einzelbeobachtung zugrunde.

Zur Übersicht bringen wir hier einen Ausschnitt aus Tabelle 3:

Tab. 5. Durchschnittliche Länge der Intervalle im Stadium II, in Abhängigkeit von der Behandlungsart und Verlaufsform.

	Stadium und Verlaufsart			
	II, schnell	II, mittel	II, langsam	Summa
<u>Therapie</u>				
Unter 1000 r/t	2.5 Mon. (7)	4.5 Mon. (8)	9.0 Mon. (37)	7.4 Mon.
1000 - 2000 r/t	2.4 Mon. (17)	7.0 Mon. (39)	13.5 Mon. (41)	8.9 Mon.
Über 2000 r/t	5.0 Mon. (13)	9.0 Mon. (37)	13,8 Mon. (35)	10.3 Mon.
Ausreichend Cyto.	+	7.5 Mon. (12)	6.5 Mon. (6)	7.1 Mon.
Kombiniert	+	9.6 Mon. (19)	15.5 Mon. (7)	11.1 Mon.

+ = nicht verwertbare Einzelwerte.

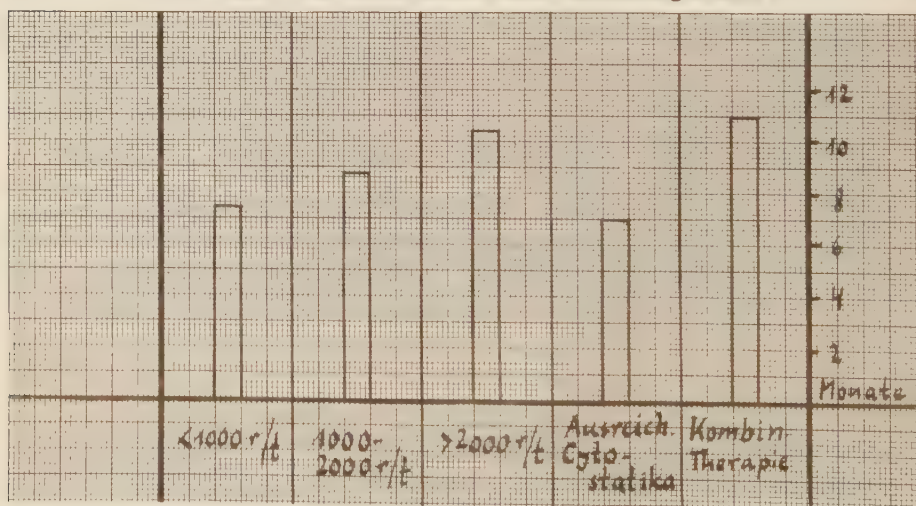
Tab. 5 a: Graphische Darstellung von Tabelle 5

Stadium II	Schnell	Mittel	Langsam	
<1000 r/t	☐	☐	☐	10 Mon
1000- - 2000 r/t	☐	☐	☐	10 Mon
>2000 r/t	☐	☐	☐	10 Mon
Ausreichend Cytostatika	+	☐	☐	5 Mon
Kombinierte Therapie	+	☐	☐	10 Mon

Anmerkung: "Ausreichend Cytostatika" bedeutet: Für Sanamycin mind. 5000 /Kur, für Lost 30-50 mg, für Urethan 30-50 g, für TEM mind. 20 mg., jeweils für eine Behandlungsserie gerechnet.

Tab. 5b: Summarische Auswertung von Tab. 5.

(Alle drei Verlaufsformen sind zusammengefasst)



Aus vorstehender Zeichnung geht eindeutig hervor, dass das Durchschnittsintervall mit steigender Herddosis länger wird. Bei der schnellen und mittleren Verlaufsart ist die rezidivfreie Zeit nach hoher Dosis doppelt so lang wie nach Bestrahlungen mit Dosen unter 1000 r/t. Auch bei den langsamen Krankheitsformen begegnen wir einer Verbesserung der Intervalle, die mit der Erhöhung der Strahlendosis einhergeht. Hier ist allerdings der Unterschied zwischen den Resultaten nach Dosen unter 1000 r/t und den Ergebnissen bei Bestrahlungen über 2000 r/t nicht mehr so deutlich. Diese Beobachtungen lassen unzweifelhaft die Zweckmässigkeit der HVD erkennen. Das bedeutet, dass der Therapieerfolg weitgehend von der Wahl der Dosishöhe abhängt, wenn der Patient mit noch nicht allzu weit fortgeschrittener Lg. zur Aufnahme kam (Stadium II). Weiter unten ist zu zeigen, dass dies bei Kranken mit ausgedehnter Lg. (Stadium III) nicht mehr zutrifft.

Vergleicht man die Intervalle nach Chemotherapie mit den Remissionen nach Kombinationstherapie, so wird die Überlegenheit der mit Strahlentherapie kombinierten internen Behandlung gegenüber der reinen Chemotherapie deutlich. Wollte man mit dem hier dargelegten Material die Frage nach der besseren Wirksamkeit von Kombinationstherapie oder Röntgentherapie mit hohen Dosen beantworten, so würde die Entscheidung rein zahlenmässig zugunsten der Kombinationstherapie ausfallen. (Siehe Tab. 5). Doch wurde von einer Schlussfolgerung aus einem Vergleich der genannten Behandlungsformen abgesehen, da die Zahl der mit Dosen über 2000 r/t erreichten Intervalle wesentlich höher ist als die Intervallzahl der Vergleichsgruppe (72 : 26).

Die Intervalle der Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Erstbehandlung im Stadium III befanden, zeigen in ihrer Länge keinen Unterschied hinsichtlich der Grösse der angewandten Strahlendosis (Tab. 3). Im Gegensatz zu oben (Stadium II), wo eine Abhängigkeit der Intervalllänge von der Höhe der Bestrahlung feststellbar war, dauert hier die Remission sowohl nach niederen wie auch nach hohen Strahlendosen bei mittlerer Verlaufsform im Durchschnitt zwischen 5 und 6 Monaten. In der Spalte "schneller Verlauf" begegnet einem das gleiche Phänomen, d.h. die Intervalle nach Strahlentherapie,

gleichgültig von welcher Dosis, sind von gleicher Dauer: 2.5 Mon., 2.7 Mon., 2.7 Mon.

Länge der Intervalle im Stadium III, in Abhängigkeit von Therapie und Verlaufsart.

T h e r a p i e :					
Verlaufs- art:	<1000 r/t	1000-2000 r/t	>2000 r/t	Ausreichend Kombiniert Cytostatika	
Schnell	2.5 Mon. (11)	2.7 Mon. (8)	2.7 Mon. (9)	1.6 Mon. (3)	
Mittel	5.2 Mon. (19)	5.7 Mon. (9)	5.6 Mon. (6)	5.5 Mon. (12)	18.5 Mon. (6)

The bar chart visualizes the data from the table above. The horizontal axis represents the number of intervals (n), and the vertical axis represents the duration in months (Mon.). The chart is divided into two main sections: 'schnell' (fast) and 'mittel' (medium). For 'schnell', there are three bars corresponding to the three therapy types, with durations of 2.5, 2.7, and 2.7 months respectively. For 'mittel', there are five bars corresponding to the five therapy types, with durations of 5.2, 5.7, 5.6, 5.5, and 18.5 months respectively. The bars are drawn on a grid background.

Das bei mittlerem Verlaufscharakter erzielte Durchschnittsintervall nach cytostatischer Behandlung entspricht den Werten nach Strahlentherapie. Der Grund für dieses gleichförmige Reagieren der Krankheit auf Behandlungen von verschiedener Intensität dürfte in der Therapieresistenz der Lg. Herde liegen, die in diesem Stadium häufig zu beobachten ist. Von den 6 Intervallen, die nach kombinierter Therapie bei mittlerem Verlauf zustande kamen, dauerte eines 53 Monate. Dieses eine Intervall beeinflusst den Durchschnittswert im Sinne einer scheinbaren Verlängerung der rezidivfreien Zeit (18.5 Mon.) und macht dadurch diese Zahl für eine Überprüfung des Therapieerfolgs unbrauchbar.

An dieser Stelle sei noch darauf hingewiesen, dass sich für die Art und Grösse der Rezidivbehandlung keine Norm aufstellen lässt. Die Therapie wird beim Einsetzen einer neuen Behandlungsserie weitgehend von der Art des Verlaufs und dem Grad der Krankheitsausdehnung be-

stimmt. So wird z.B. eine Rezidivbehandlung mit Dosen von über 2000 r/t, wie sie sich im Stadium II bewährt, bei Patienten des Stadiums III nicht immer möglich sein, da der Zustand dieser Kranken ein solches Vorgehen oftmals nicht zulässt. Um dieser Abhängigkeit der Therapiewahl vom Zustand des Patienten Rechnung zu tragen, wurde bei den obigen Erörterungen nicht nur die Grösse der Rezidivbehandlung, sondern auch die Verlaufsart und das Anfangsstadium des jeweiligen Falles berücksichtigt.

Am Schluss der den Therapieerfolg betreffenden Überlegungen seien noch folgende Fragen berührt:

Bei der kombinierten Anwendung von Strahlen und Cytostatika ergeben sich hinsichtlich der zeitlichen Verteilung der beiden Therapeutika drei Möglichkeiten:

- A) Zuerst Röntgenstrahlen, dann Cyto.
- B) Zuerst Cyto, dann Röntgenstrahlen.
- C) Strahlen und Cyto gleichzeitig.

Es wurde versucht, die eventuelle Überlegenheit einer der drei Methoden durch die Analyse der nachfolgenden Intervalle herauszufinden.

Tab. 6. Zeitliche Aufteilung der Kombinationstherapie:

	A	B	C
Länge des nachfolgenden Intervalls	10.1 Mon.	11.8 Mon.	11.0 Mon.
Zahl der Intervalle	16	16	37

Der therapeutische Nutzen der drei Möglichkeiten, gemessen an der Länge des Durchschnittsintervalls, scheint nach den Ergebnissen aus unserem Material jeweils der gleiche zu sein.

Ausserdem tauchte im Zusammenhang mit der Cytostatika-Therapie die Frage auf, ob unter den einzelnen Cytostatika ein Unterschied hinsichtlich ihrer Wirksamkeit besteht. Bei allen Intervallen, denen eine rein chemotherapeutische Behandlung vorausgegangen war (also nicht kombiniert), wurde untersucht, welches der betreffenden Mittel zur Anwendung gekommen war:

	TEM	Sanamycin	Lost	Ebewe
Länge des Durchschnittsintervalls	3.5 Mon.	3.8 Mon.	7.8 Mon.	8.0 Mon.
Zahl der Interv.	4	5	9	5

Die Zahl der für diesen Gesichtspunkt in Frage kommenden Intervalle ist zu gering, als dass sich bindende Aussagen über den Wert der einzelnen Medikamente machen liessen. Doch lässt die Betrachtung obiger Zusammenstellung die Möglichkeit denkbar erscheinen, dass die einzelnen radiomimetischen Substanzen einen verschieden starken Einfluss auf die Lg. haben.

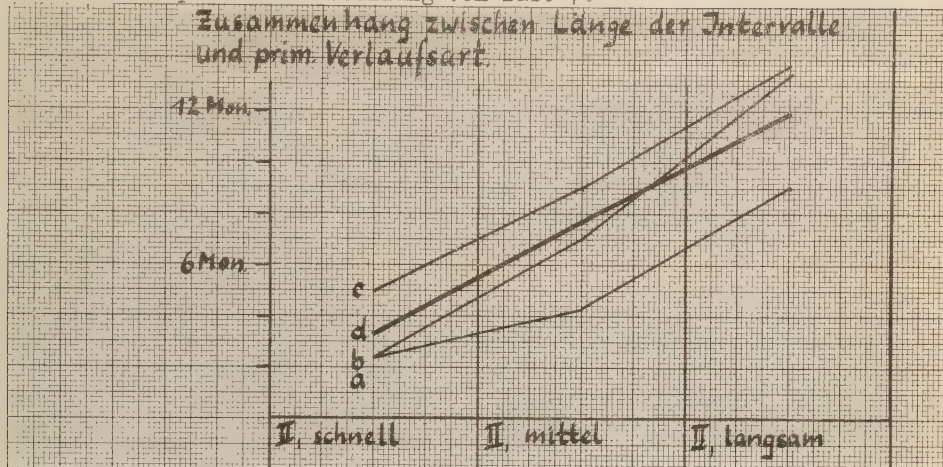
ad β) Wie gezeigt wurde, lässt die Betrachtung einer grösseren Zahl von Intervallen Rückschlüsse auf den Wert der Therapie zu. Dass die Länge der Intervalle auch mit der Art des Verlaufs in Zusammenhang steht, ist eine Erfahrungstatsache, die sich an den nachfolgenden Tabellen (7 und 8) belegen lässt. So sind im Stadium II bei den strahlenbehandelten Fällen die Intervalle der langsamen Verläufe um ein mehrfaches länger als die der schnellen Verläufe.

Tab. 7. Zusammenhang zwischen Intervalllänge und primärer Verlaufsart

	Stadium II, schnell	Stadium II, mittel	II, langsam
a Unter 1000 r/t	2.5 Mon. (7)	4.5 Mon. (8)	9.0 Mon. (37)
b 1000 - 2000 r/t	2.4 Mon. (17)	7.0 Mon. (39)	13.5 Mon. (41)
c Über 2000 r/t	5.0 Mon. (13)	9.0 Mon. (37)	13.8 Mon. (35)
d Summa	3.3 Mon. (37)	7.6 Mon. (84)	12.1 Mon. (113)

In Klammern: Die Zahl der Intervalle

Tab. 8. Graphische Darstellung von Tab. 7.



Die in Tab. 7 und Tab. 8 dargestellten Verhältnisse erlauben es, bei einiger Vorsicht, aus der Beachtung der Intervalle Rückschlüsse auf den Verlauf zu ziehen. Das heisst nun nicht, dass aus der Kenntnis **eines** einzigen Intervalls etwas bestimmtes gesagt werden kann. Ein Blick auf Tab. 3a zeigt, dass auch bei mittleren oder langsamen Verläufen kurze Intervalle vorkommen können. Wenn aber bei einem Kranken die Intervalle stets nur wenige Wochen oder Monate dauern, (oder umgekehrt: immer ungewöhnlich lang sind), dann darf man das als prognostischen Hinweis werten.

ad γ) Werden die Intervalle im Lauf der Lg. kürzer?

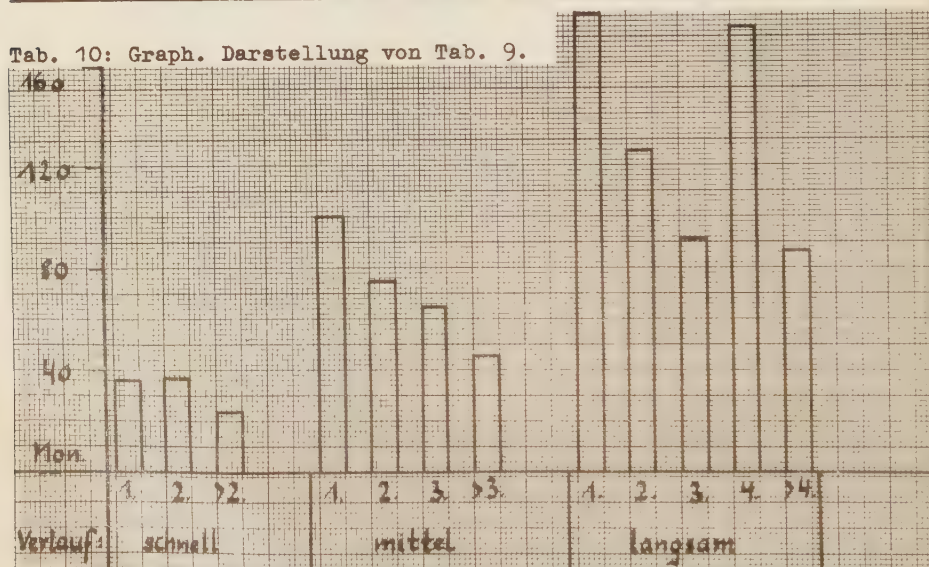
Die Ansicht, dass der Abstand zwischen zwei Rezidiven im allgemeinen immer kürzer wird (Fissenewert und andere), lässt sich auch an unserem Material bestätigen.

In Tabelle 9 sind alle im Stadium II mit Röntgentherapie erzielten Intervalle dargestellt, unterteilt nach Reihenfolge und Verlaufsart.

Tab. 9.

	S t a d i u m II											
Verlaufsart	Schnell			Mittel				Langsam				
Reihenfolge	1.	2.	2.	1.	2.	3.	3.	1.	2.	3.	4.	4.
Länge (Mon.)	3.4	3.7	2.3	10.0	7.5	6.3	4.6	18.3	12.6	9.3	17.6	8.7
Zahl d. I.	21	9	7	35	23	13	13	18	22	19	18	36

Tab. 10: Graph. Darstellung von Tab. 9.



Bei diesen Zahlen handelt es sich natürlich nur um Mittelwerte. Erfahrungsgemäss kann auch einmal ein viertes oder fünftes Intervall ungewöhnlich lang ausfallen. So lässt sich auch der relativ grosse Durchschnittswert für die Länge des vierten Intervalls bei den langsamen Verläufen (Tab. 101) erklären. In diesem Fall sind zwei Intervalle von mehr als sechs Jahren Dauer schuld an dem Herausragen des betreffenden Wertes aus den übrigen Zahlen.

ad 8) Als Ergänzung zum bisher Gesagten soll noch der Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Länge der Intervalle untersucht werden.

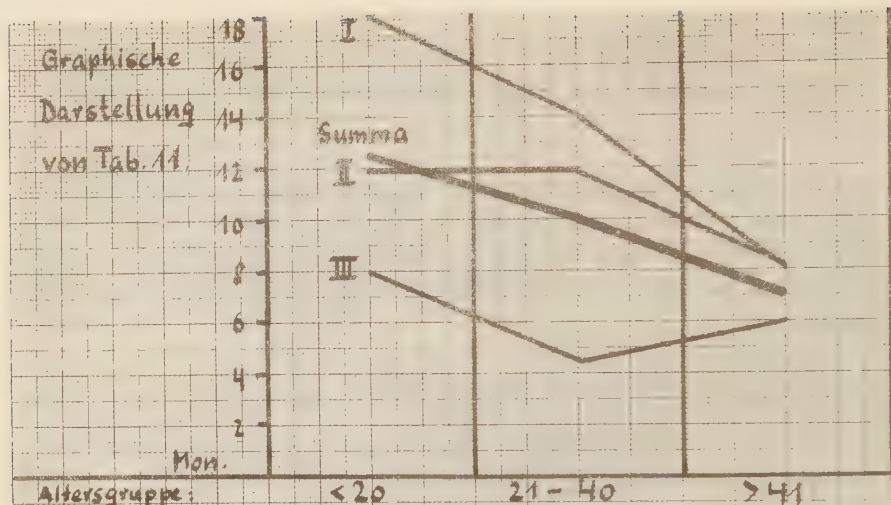
Das Ausserachtlassen dieser beiden Gesichtspunkte in den Kapiteln II,3~~4~~ - II,3~~4~~ war durch den Umfang des zur Verfügung stehenden Materials geboten. Abgesehen davon hätte eine weitere Unterteilung die Übersichtlichkeit der Tabellen und Darstellungen stark eingeschränkt.

1. Der Einfluss des Alters auf die Länge der Intervalle.

Die Intervalle von Patienten, die bei Behandlungsbeginn der gleichen Altersgruppe und dem gleichen Stadium angehörten, sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst.

Tab. 11. Durchschnittslänge der Intervalle, aufgeschlüsselt nach Altersgruppen und Stadien.

Altersgruppe:	Bis zu 20	21-40	Über 41 Jahre
Stadium I	18.0 Mon. (15)	14.0 Mon. (48)	8.0 Mon. (33)
Stadium II	12.2 Mon. (43)	11.8 Mon. (172)	7.9 Mon. (49)
Stadium III	7.7 Mon. (8)	4.6 Mon. (56)	6.0 Mon. (29)
Summa	<u>12.6 Mon.</u>	<u>10.0 Mon.</u>	<u>7.3 Mon.</u>



Nach dieser Kurve sinkt der mittlere Wert für die Länge der Intervalle mit zunehmendem Alter und mit dem zunehmenden Ausbreitungsgrad der Krankheit bei Behandlungsbeginn.

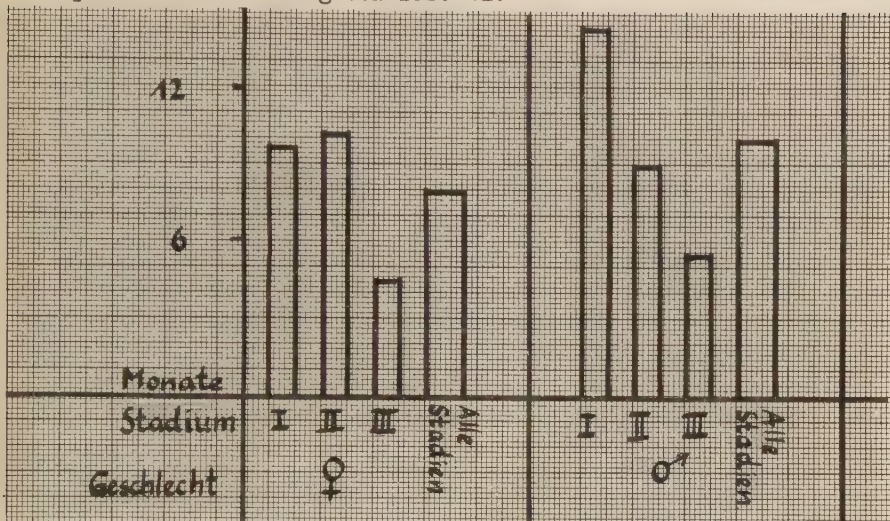
2. Der Einfluss des Geschlechts auf die Länge der Intervalle.

Vergleicht man die Intervalle von männlichen und weiblichen Patienten, so ergibt sich ein grösserer Durchschnittswert für die Gruppe der männlichen Patienten.

Tab. 12. Durchschnittslänge der Intervalle, aufgeschlüsselt nach Stadium und Geschlecht.

Stadium:	I	II	III	Durchschnittswert
♀	9.7 Mon. (32)	10.3 Mon. (179)	4.4 Mon. (29)	8.1 Mon. (240)
♂	16.2 Mon. (66)	9.0 Mon. (87)	5.7 Mon. (61)	10.0 Mon. (212)

Graphische Darstellung von Tab. 12:



ad ξ) Der jahreszeitliche Wechsel der Rezidivhäufigkeit.

Zum Schluss soll noch eine Frage behandelt werden, die sich im Lauf der Bearbeitung unserer Fälle ergab. Bei Durchsicht der Verläufe war die Meinung entstanden, dass Rezidive in den Wintermonaten besonders häufig seien. Beim genauen Nachzählen ergab sich, dass neben den Monaten Januar und Februar (55, bzw. 45 Rezidive) auch der Juni eine auffallend hohe Rezidivzahl aufwies.

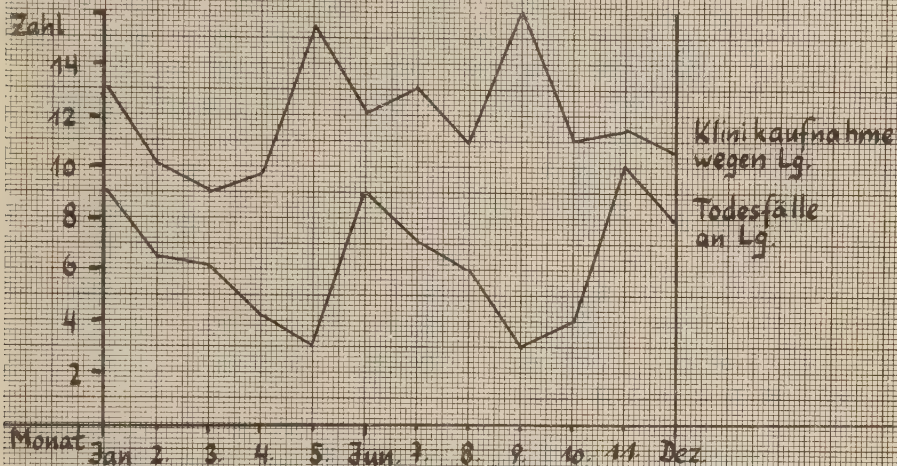
Tab. 13. Die Zahl der Rezidive, in Abhängigkeit von der Jahreszeit.



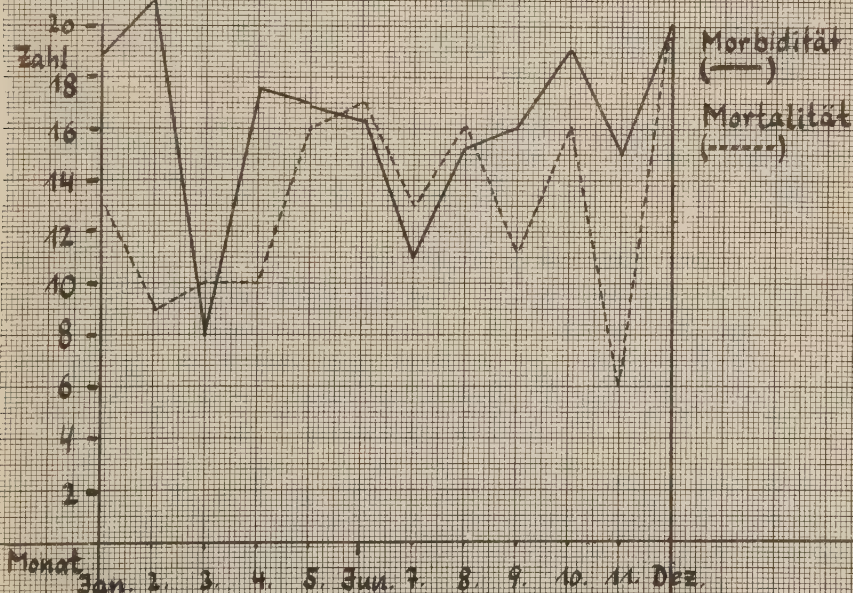
Eine andere Frage war die jahreszeitliche Differenz bezüglich Morbidität und Mortalität bei der Lg. V o g t konnte 1946 bei den Leukaemien einen jahreszeitlichen Rhythmus von Morbidität und Mortalität beobachten. Auf dieses Phänomen wurde von ihm auch die Lg. untersucht. Die Kurve von V o g t zeigt ein Maximum der Erkrankungsziffer und Sterblichkeit in den Monaten April-Juni und September-November. Die aus dem eigenen Material gewonnene Darstellung zeigt, wenn auch nicht so ausgeprägt, ähnliche Verhältnisse (Tab. 14). V o g t bringt seine Beobachtungen an Leukaemien und Lg. mit der jahreszeitlichen Schwankung des weissen Blutbilds in Zusammenhang (Frühjahrs- und Herbstleukozytose als physiologische Erscheinung).

Tab. 14. Morbidität und Mortalität bei der Lg. in Abhängigkeit von der Jahreszeit.

1. Kurve von VOGT.



2. Kurve aus dem eigenen Material.



Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Bewertung des Therapieerfolgs beim Morbus Hodgkin anhand der Überlebenszeit als einzigem und entscheidendem Kriterium wird nach kritischer Betrachtung der Literatur und Diskussion der Schwierigkeiten und Mängel abgelehnt. Während bei einem malignen Tumor die Totaloperation oder die Radikalbestrahlung einen scharf umrissenen Behandlungseingriff schafft und die Überlebenszeit weitgehend auf diesen einmaligen Eingriff bezogen werden kann, liegen die Verhältnisse bei der Lg. im allgemeinen anders. Die Lg. erscheint in ihrem proteushaften Charakter mit den zahlreichen und wechselvollen Rezidiven, die eine immer neue und unterschiedliche Therapie erfordern, als wenig geeignet für eine Auswertung der Behandlung, wie sie die Angabe lediglich der summarischen Überlebenszeit bedeutet.

Als bessere Methode zur Erfassung des Behandlungswertes bietet sich die Betrachtung der Intervalle an. Die Korrelierung mit dem nachfolgenden Intervall dürfte den Einfluss der jeweiligen Behandlung auf das Krankheitsgeschehen am besten wiedergeben und den Wechsel der Therapie berücksichtigen.

In diesem Sinne wurde eine Untersuchung der Intervalle von 217 Patienten durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Auswertung sind nach der Reihenfolge der Ausbreitungsstadien dargestellt.

Stadium I : Keine verwertbaren Ergebnisse.

Stadium II : Nach Röntgentherapie sind die Intervalle am längsten nach Dosen über 2000 r/t, am kürzesten nach Strahlengaben unter 1000 r/t. Beim Vergleich der Intervalle nach reiner Chemotherapie und nach kombinierter Behandlung zeigt sich eine deutliche Überlegenheit der Kombinationstherapie.

Stadium III: Hier konnte keine Abhängigkeit der Länge der Intervalle von der angewandten Behandlung festgestellt werden. Es hat den Anschein, dass bei Behandlungsbeginn im Stadium III der Krankheitsverlauf auf die verschiedenen Therapiearten gleichförmig reagiert.

Nach diesen die Therapie betreffenden Erörterungen wurden andere mit dem Komplex Rezidiv und Intervall in Zusammenhang stehende Fragen diskutiert. Es sind dies vor allem: Einfluss der primären Verlaufsart, Verkürzung der Intervalle im Lauf der Lg., Einfluss von Alter und Geschlecht, jahreszeitliche Änderung der Rezidivhäufigkeit.

B i b l i o g r a p h i e

- - - - -

1. Bassani, G., Volta, A.: La radioterapia nella malattia die Hodgkin. Nuntius radiol. Firenze 22: 1009, (1956). Gelesen in: Kongresszbl. inn. Med. 185: 75, (1958).
2. Bataini, J., Ennuyer, A.: Les paraplegies hodgekiniennes. Ann. Radiol. (Paris), 1: 333, (1958). Gelesen in: Zbl. Radiol. 62: 324, (1959).
3. Bauer, R.: Die Strahlentherapie der Retikulosen, unter besonderer Berücksichtigung der Lg. Strahlenther-. 91: 65, (1953).
4. Bauer, R., Hartweg, H.: Die Stellung der Strahlentherapie bei der derzeitigen Behandlung der Lg. Dtsch.med. Wschr. 78: 1389, (1953).
5. Begemann H.: Zur Pathogenese der Leukämien und der Lg. Dtsch. med.Wschr. 82: 1755 (1957).
6. Bernard, J., Mathé, G., Weil, M.: Traitement par l'acide P(di-2-chloroéthylamino)-phénylbutyrique de la maladie de Hodgkin, de la leucose lymphoide chronique et de divers sarcomes du tissu lymphoide. Sang 28/1: 80, (1957). Gelesen in: Cancer, excerpta medica 6: 425, (1958).
7. Berthel, R.: Zur Behandlung der Lg. Strahlenther. 110: 386, (1956).
8. Bichel, J.: Hodgkins Disease of the Oesophagus. Acta radiol. 35: 371, (1951).
9. Bichel, J.: Long Remissions in Hodgkins Disease. Actaradiol. 44: 325, (1955).
10. Block, M.: Histopathologic Effect of X-Rays, Radiophosphorus, Nitrogen Mustard, Urethane and Steroids upon the Spleen in Leukemias and Lymphomas. Radiology 71: 477, (1958).
11. Bostick, W.L., Hanna, L.: Experimantal Studies on the Etiology of Hodgkins Disease- Cancer Res. 11: 505 (1951).
12. O'Brien, F., O'Brien, F. jr.: Hodgkins Disease. Am.J.Radiol. 71: 1007, (1954).
13. Brugmann, W.: Lg. und Röntgenbehandlung. Strahlenther. 22: 280, (1926).
14. Craver, L.F.: Local and general Irradiation in Hodgkins Disease. Radiology, 31: 42, (1938).

15. Croizat, P., Ponthus, P., Papillon, J., Revol, L., Dargent, M., Pinet, F., Kuentz, M., Lenoble, E.: Le pronostic de la maladie de Hodgkin. Presse méd. 1958, S. 1135-1138. Gelesen in: Kongresszbl. inn. Med. 197: 322, (1959).
16. Diamond, H.: Results of Therapy in Hodgkins Disease. Annals of the New York Academy of Sciences 73: 357, (1958).
17. Doebeling, F.: Über den Einfluss der Röntgenstrahlenbehandlung auf den Verlauf der Lymphogranulomatose. Med. Diss. 1939, Freiburg.
18. Fiebelkorn, Scherer, Kersten: Die Strahlentherapie der Lg. Aerztl. Wschr. 9: 781, (1954).
19. Fissenewert, H.: Leistung und Leistungsgrenzen des Röntgentherapieverfahrens bei den verschiedenen Formen der Lg. Strahlenther.: 87: 352, (1952).
20. Gänsslen, Martin: Behandlung der Lg. Ther. Gegenw. 90: 201, (1951).
21. Gellhorn, A.: A Critical Evaluation of the Current Status of Clinical Cancer Chemotherapy. Cancer Res. 13: 205, (1953).
22. Gilbert, R.: Lymphogranulome, lymphosarcome, reticulosarcome. Radiothérapie. Radiol.Clin. 20: 313, (1951).
23. Gilbert, R.: Die Strahlentherapie der Systemerkrankungen der blutbildenden Gewebe. Radiol.Austr. VI: 67 (1953).
24. Gilbert, R.: Die Strahlentherapie der Lg. Strahlenther. 64: 377, (1939).
25. Gilbert, R.: Résultats éloignés du traitement de la granulomatose maligne par la roentgentherapie. Rev.Méd. de la Suisse Romande, 64. Jgg., 8: 602, (1944).
26. Gilbert, R., Sluys, F.: La radiothérapie de la granulomatose maligne. Extrait du XXII. Congrès Français de Médecine.
27. Hackmann, Ch.: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Aktinomycin C bei bösartigen Geschwülsten. Zschr. f. Krebsforschung 58: 607, (1952).
28. Hall, C.A., Olson, K.B.: Prognosis of the Malignant Lymphomas. Ann.Int. Med. 44: 687, (1956).
29. Hare, H.F., Dahle, B.M., Trump, J.G.: Two-Million-Volt X-Ray Therapy of Hodgkins Disease. Annals of the New York Academy of Sciences. 73: 363, (1958).

30. Hartweg, H., Braun, H.: Lg. und Schwangerschaft. Strahlenther. 94: 213 (1954).
31. Haubrich: Zur Strahlentherapie und Prognose der Lg. Strahlenther. 88: 102, (1952).
32. Heckner, F.: Cytologie und Klinik der Lg. Ergebn. inn. Med. u. Kinderheilkunde. 10: 512, (1958).
33. Heilmeyer, L., Mössner, G., Hunstein, W.: Die Lg. Symptomatologie und Therapieergebnisse in 200 Fällen. Dtsch. med. Wschr. 82: 1046, (1957).
34. Heilmeyer, L., Begemann, H.: Klinische Beobachtungen bei Störungen in der Zusammensetzung der Bluteiweisskörper. Med.Mon.schr. 4: 260, (1950).
35. Hermansky, F.: Über die Bedeutung der Milzpunktion bei Splenomegalie. Neoplasma, 4/3: 248, (1957).
36. Hohl, Sarasin, Bessler: Therapie und Prognose der Lg. Zürcher Erfahrungen von 1922 - 50-. Oncologia 4: 1, (1951).
37. Hoster, M., Van Winkle, Q., Rabatin, J.R. Hoster, H.A.: Macromolecular Particles Obtained from Human Neoplastic and Non-neoplastic Lymph Nodes. II. Electron Microscope Study. Cancer Res. 12: 69, (1952).
38. Kruchen C.: Beitrag zu Röntgentherapie der Lg. mit bes. Berücksichtigung der neueren klinischen Ergebnisse, Strahlenther. 31: 623, (1929).
39. Loew M.: Über die Prognose der Lg. Dtsch. Arch. Klin. Med. 202: 700, (1956).
40. Loew M., Lennert K.: Ist die klinische Unterscheidung eines Lymphogranuloms und eines Paragranuloms möglich? Dtsch.Med.Wschr. 80: 404, (1955).
41. Lüdin M.: Über Lymphogranulomatose. (Diagnose und Therapie). Str.Ther. 74: 367, (1944).
42. Merner, Stenstrom: Roentgen Therapy in Hodgkin's Disease. Radiol. 48: 355, (1947).
43. Nice C.M., Stenstrom W.: Irradiation Therapy in Hodgkin's Disease of the Thorax. Radiol. 67: 469, (1956).
44. Oeser, H.: Strahlenbehandlung der Geschwülste. Technik, Ergebnisse und Probleme. Berlin, 1954.
45. Osgood E.E.: Methods for Analyzing Survival Data, Illustrated by Hodgkin's Disease. Am.J.of Med. 24: 40, (1958).
46. Peters V.M.: Hodgkin's Disease Treated Radiologically. Am.J.Roentgenol. 63: 299, (1950).

47. Peters V.M., Middlemiss K.C.H.: A Study of Hodgkin's Disease, Treated by Irradiation. Radiol. 71: 789, (1958).
48. Ratkoczi: Die Pathologie und Therapie der Lg. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1940.
49. Rigat L.: Rendiconto cklिनico-statistico dei linfoblastomi maligni trattati dal 1928 al 1949. La Radiologica Medica 44: 3, (1958).
50. Schwenkenbacher H., Hillger H.: Die kombinierte Behandlung der Lg. mit Röntgenstrahlen und Sanamycin. Med.Klin. 51: 263 (1956).
51. Slaughter D.P., Craver L.F.: Hodgkin's Disease: Five year Survival Rate; Value of Early Surgical Treatment. Notes on Four Cases of Long Duration. Am.J. of Roentgenol. 47: 596, (1941).
52. Warwick O.H., Sellers A.H.: A Symposium on Hodgkin's Disease, Based on a Series of 960 Cases Diagnosed Clinically. Canad. Med. Ass. J. 80: 423, (1959).
53. Wildner G.P.: Entwicklung und Stand der Erforschung der Lg. in Klinik und Experiment. (Eine kritische Übersicht). Arch.f.Geschw.forschg. 13: 1, (1958).

Herrn Professor Dr. H. v. BRAUNBEHRENS sei an erster Stelle für die kritische Durchsicht der Arbeit und Erstattung des Korreferates gedankt.

Es ist mir ein aufrichtiges Bedürfnis, Herrn Priv. Doz. Dr. F. E. STIEVE für die Überlassung des Themas sowie für die Erstattung des Referates meinen besonderen Dank auszusprechen.

Für Anregung, Unterstützung und Beratung, die mir bei der Durchführung dieser Arbeit jederzeit gewährt wurde, schulde ich Herrn Dr. J. HÜPPE und Herrn Dipl. Phys. K. DIRNAGL herzlichen Dank.

L e b e n s l a u f

Am 14. April 1937 bin ich als Sohn des Prokuristen Eduard Uhl und seiner Frau Maria, geb. Wennmacher, in Augsburg geboren.

Von 1943 bis 1947 besuchte ich die Volksschule, zum Teil in Augsburg, zum Teil in Lauingen/Donau. Von 1947 an war ich am Hum. Gym. bei St. Stephan in Augsburg, wo ich 1956 die Reifeprüfung bestand. Nach einem Semester an der Philosophischen Hochschule bei St. Stephan in Augsburg (W.S. 56/57) begann ich im Sommer 1957 in München mit dem Medizinstudium. Hier bestand ich nach dem Sommersemester 1959 die ärztliche Vorprüfung.

Ich beabsichtige, mein Studium im Herbst 1962 mit dem Staatsexamen in München abzuschliessen.

H
d
r
E
S
d
F
fi
D

